



TUSSEN DENKEN EN DOEN

SIEGER LEENSTRA

TUSSEN DENKEN EN DOEN

Oplage	1000
Omslagfoto	Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp	Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk	Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 978-90-779-0671-2

© Sieger Leenstra, oratiereeks Erasmus MC
5 maart 2010

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprerecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

TUSSEN DENKEN EN DOEN

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van het ambt van bijzonder hoogleraar
met als leeropdracht
Experimentele Neurochirurgische Oncologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 5 maart 2010

door

SIEGER LEENSTRA

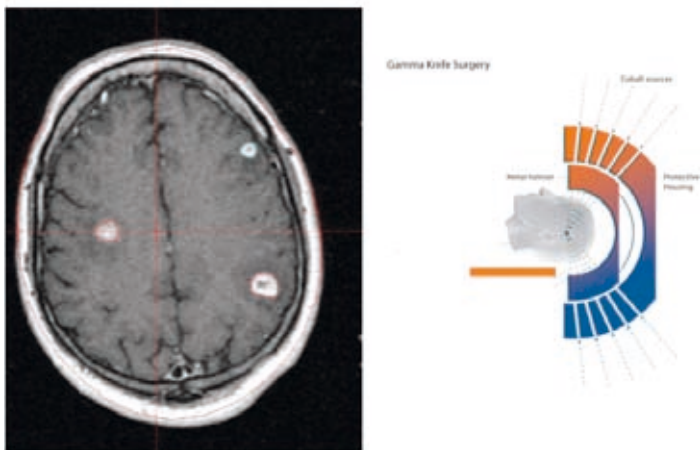
*Meneer de rector magnificus,
Leden van het bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam,
Leden van de Raad van bestuur van het Erasmus MC,
Geachte collega's,
Familie en vrienden,*

Het is verheugend dat er in Nederland steeds meer onderzoek wordt verricht naar primaire hersentumoren. Hoe dit komt en waarom er in het verleden weinig onderzoek naar werd gedaan is een van de onderwerpen van deze oratie. Verder zal ik behandelen wat voor onderzoek er zoal wordt gedaan in Nederland en het buitenland, wat dit tot nu toe heeft opgeleverd en wat de bijdrage van de neurochirurgie is in dit onderzoek.

Maar voordat ik op deze punten inga geef ik u eerst een toelichting over primaire hersentumoren en waarom ze zo moeilijk te behandelen zijn.

Hersentumoren worden onderverdeeld in primaire en secundaire hersentumoren. Primaire hersentumoren ontstaan in het hersenweefsel zelf en secundaire hersentumoren ofwel metastasen zijn uitzaaiingen in de hersenen van tumoren die in een ander orgaan zijn ontstaan zoals bijvoorbeeld in long of darm.

Hersenmetastasen worden tegenwoordig veelal behandeld met radiochirurgie. Dit is een precisie bestraling met een aangepaste lineaire versneller of GammaKnife.



Figuur 1: Gamma Knife Surgery

Hiermee kunnen meerdere hersentumoren in één sessie tegelijkertijd worden behandeld. Er is echter wel een bovengrens aan de grootte van de metastase. Afwijkingen groter dan 3,5 cm kunnen niet op deze wijze worden behandeld en worden operatief verwijderd indien de toestand en levensverwachting van de patiënt dit toelaat. In deze gevallen wordt vervolgens aanvullende bestraling gegeven op de plaats waar de tumor heeft gezeten met daarnaast een algehele schedelbestraling. Met deze benadering lukt het in meerderheid van de gevallen lokale controle te verkrijgen en is de levensverwachting van de patiënt verder afhankelijk van de primaire ziekte, zoals bijvoorbeeld de long- of darmtumor.

Maar nu terug naar de primaire hersentumoren en de problemen die ten grondslag liggen aan de moeizame zoektocht naar betere behandelmethodes.

Zoals gezegd ontstaan primaire hersentumoren in de hersenen zelf en preciezer aangeduid ontstaan ze in verreweg de meeste gevallen uit het steunweefsel van de hersenen. Naast de neuronen die elektrische prikkels voortgeleiden en derhalve de basis vormen voor alle hersen-, ruggenmerg- en zenuwfuncties vinden we in de hersenen ook cellen die een ondersteunende rol spelen. Deze cellen vormen samen de substantie of matrix waarin de neuronen zijn ingebed. Daarnaast vervullen deze cellen talloze andere functies zoals transport van voedingsstoffen en afvalstoffen van en naar de neuronen.

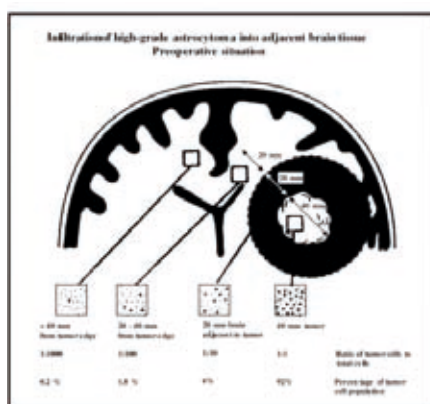
Dit steunweefsel wordt gliaweefsel genoemd en de tumoren die er uit ontstaan heten gliomen. Deze tumoren worden samen met onder andere de meningeomen gerekend tot de primaire hersentumoren. De meningeomen zijn in de meeste gevallen goedaardige tumoren die ontstaan uit de omhullende vliezen van de hersenen. Deze zullen hier niet verder worden besproken.

Ten aanzien van de gliomen kunnen we een grove indeling maken in 4 groepen. De eerste tweedeling wordt gelegd bij hooggradige en laaggradige gliomen. Deze begrippen verwijzen naar de mate van kwaadaardigheid waarbij wordt verstaan dat kwaadaardige tumoren sneller groeien, sneller zich verplaatsen in de omgeving en waarbij de levensverwachting van de patiënt aanzienlijk slechter is. De laaggradige gliomen hebben deze eigenschappen in veel mindere mate en de levensverwachting is aanzienlijk beter. Echter lijkt in deze groep ook weer een tweedeling te kunnen worden aangebracht waarbij het zo is dat we patiënten kennen waarbij de tumor meerdere jaren nauwelijks in grootte toeneemt en qua aspect weinig verandert. Dit in tegenstelling tot een groep patiënten waarbij er op relatief korte termijn een overgang plaatsvindt naar het hooggradige type. Het onderscheid tussen deze twee groepen patiënten is vooraf nog niet goed te maken maar het valt te verwachten dat met de moderne technieken van DNA en RNA typering we meer te weten komen over dit onderscheid. In ieder geval is het feit dat deze overgang plaats kan vinden de aanleiding tot een meer agressievere chirurgische aanpak. Dit is een ontwikkeling van de laatste jaren, die vooral mogelijk werd door betere MRI technieken waarbij functies en zenuwbanen in de hersenen zichtbaar worden gemaakt. Maar het is vooral de techniek van de zogenaamde wakkere operatie die heeft geleid tot eerder opereren. Bij de wakkere operaties wordt de patiënt bij kennis gebracht tijdens de operatie en wordt tumorweefsel pas verwijderd nadat hersengebieden elektrisch zijn gestimuleerd en de functies zijn vastgesteld. Op deze wijze kan dus veiliger worden geopereerd en kan daardoor meer tumorweefsel worden verwijderd. Er zijn goede aanwijzingen dat de levensverwachting in deze categorie patiënten hiermee stijgt. De analyses vergen echter veel tijd omdat studies nodig zijn die de patiënt gedurende vele jaren vervolgen. Daarnaast wordt evaluatie bemoeilijkt omdat vergelijkend onderzoek moet voldoen aan de strenge eisen van juiste controle groepen.

Terug naar de hooggradige gliomen. Ook hier is een tweedeling aan te brengen en die heeft vooral te maken heeft met de leeftijd van de patiënt. Het is namelijk zo dat patiënten die deze tumor op oudere leeftijd krijgen – boven de 60 jaar – een veel slechter prognose hebben dan patiënten die jonger zijn dan 40 jaar. De laatste jaren is duidelijk geworden waarom deze verschillen er zijn dankzij analyses van het DNA uit de tumorcellen. Oudere patiënten blijken een levensverwachting van gemiddeld 9 maanden te hebben terwijl de jongere groep een gemiddelde levensverwachting heeft van 18 tot 24 maanden, ondanks maximale behandeling.

Ik realiseer me dat dit voor de meesten van u schokkende getallen zijn. Ze geven eens te meer aan dat onderzoek nodig is om hierin verbetering te brengen.

Er zijn enkele redenen aan te geven waarom gliomen zo moeilijk te behandelen zijn. In de eerste plaats hebben we te maken met beperktheid van de chirurgische resectie. Het is een belangrijk principe in de chirurgische oncologie dat wanneer een tumor wordt verwijderd er geen tumorcellen mogen achterblijven. In veel gevallen wordt dit gecontroleerd doormiddel van pathologisch onderzoek van de randen van het verwijderde weefsel. Nu is het helaas zo dat primaire hersentumoren een zeer invasieve groeiwijze hebben. Dit betekent dat er een geleidelijke overgang is van tumor weefsel naar gewoon hersenweefsel.



Figuur 2: Infiltration of high-grade astrocytoma into adjacent brain tissue

Er is dus aan de rand een gebied te onderscheiden waarbij er een verhouding is van 50% tumorcellen en 50% normale hersencellen. Nog verder van de tumorkern verwijderd is dit 10% tumorcellen en 90% normale hersencellen. In dit randgebied is het afhankelijk van de lokalisatie in de hersenen of dit weefsel wel of niet kan worden verwijderd. Dus alleen het gedeelte wat voor 100% uit tumorcellen bestaat kan worden verwijderd en meer aan de rand van de tumor is wel of niet verwijdering afhankelijk van de functies in dat hersengebied. In ieder geval leidt het zeker tot achterblijven van tumorcellen. Deze achterblijvers worden vervolgens behandeld met zogenaamde chemoradiatie een combinatie van cytostatica en bestraling. Er is echter zowel bij bestraling als bij cytostatica sprake van beperking ten aanzien van de dosering. Dit heeft vooral te maken met de gevoeligheid van de normale hersencellen voor bestraling en de schade die deze cellen als gevolg hiervan kunnen oplopen. Want het is

nu eenmaal onvermijdelijk dat ook gezonde hersencellen stralingsschade oplopen bij de behandeling. Verder zijn niet alle tumorcellen even gevoelig voor bestraling en met de gegeven dosis zijn er toch voldoende overlevende cellen van waaruit de tumor weer opnieuw kan ontstaan.

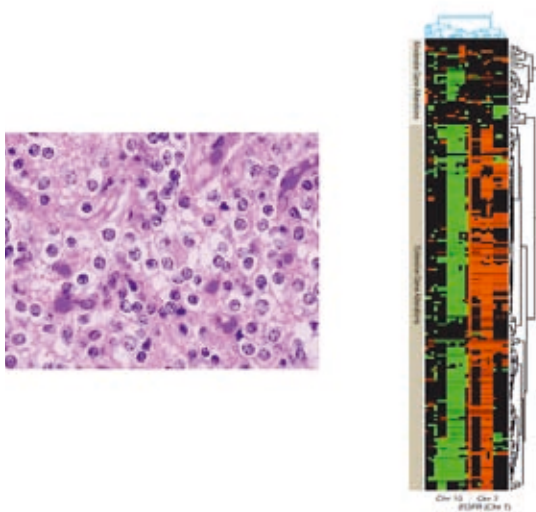
Voor chemotherapie (cytostatica) geldt een probleem, dat verband houdt met de relatief moeilijke doordringbaarheid van de hersenen als gevolg van de zogenaamde bloed-hersen barrière. De bloedvaten in de hersenen verschillen in een aantal opzichten met bloedvaten elders in het lichaam. Door deze verschillen dringen veel chemische stoffen slecht door in de hersenen. Deze speciale eigenschappen van de hersenvaten beschermen de hersenen tegen de gevolgen van eventueel schadelijke stoffen in het bloed. In het algemeen uiteraard heel gunstig maar niet wanneer we met goede bedoelingen – namelijk tumorcellen doden – dit soort stoffen willen toedienen. Specifiek onderzoek wordt gedaan om dit probleem op te lossen: het doorbreken van de bloed-hersen barrière of het omzeilen van de bloed-hersen barrière.

Maar laten we eens kijken wat voor onderzoek er zoal wordt gedaan op het gebied van gliomen en wat we daarmee tot nu toe hebben bereikt. Terugkijkend over een periode van 10 jaar is er vooral sprake van een snelle evolutie in onderzoeken aangaande genetische veranderingen – het DNA en RNA – in kankercellen en dat geldt zeker voor gliomen. Ten aanzien van de behandeling hebben we enige vooruitgang geboekt door toepassing van het middel Temozolomide – ik kom daar later nog op terug. Daarnaast kan worden gesproken van een aantal hypes. Zo werd in de negentiger jaren van de vorige eeuw veel onderzoek gedaan naar virustherapie in de oncologie en in het bijzonder ook bij de gliomen en in de jaren daarvoor hebben we bijvoorbeeld juist veel publicaties gezien over immunotherapie dus het beïnvloeden van het eigen immuunsysteem zodanig dat het eigen immuunsysteem de kankercellen vernietigt.

Telkens weer bleek dat de veelbelovende effecten die in het laboratorium werden gezien, bij de patiënten helaas tegenvielen.

Men kan zondermeer stellen dat het huidige kankeronderzoek voor een groot deel wordt bepaald door een snelle evolutie van bepalingstechnieken. In 1990 werkte ik als promovendus onderleiding van Theo Hulsebos, moleculair bioloog in het AMC aan het onderzoek van genetische veranderingen in glioomcellen. In een proces van ongeveer een week konden we met de toenmalige techniek – de zogenaamde RFLP analyse – informatie verkrijgen over 3 tot 4 genveranderingen in een serie van 10 glioompatiënten. Anno 2010 is het mogelijk in veel kortere tijd informatie te krijgen over alle 30.000 genen ten aanzien van het DNA maar ook het RNA. Deze technische mogelijkheden leveren een duizelingwekkende hoeveelheid gegevens op. Zoveel dat in eerste instantie meer analyse wordt gedaan op patronen dan op de individuele betrokken genen. Dit wordt clusteranalyse genoemd. U ziet hiervan een voorbeeld

geprojecteerd naast de klassieke H&E coupe zoals de neuropatholoog ons dat wekelijks laat zien in de neuro-oncologie bespreking.



Figuur 3:

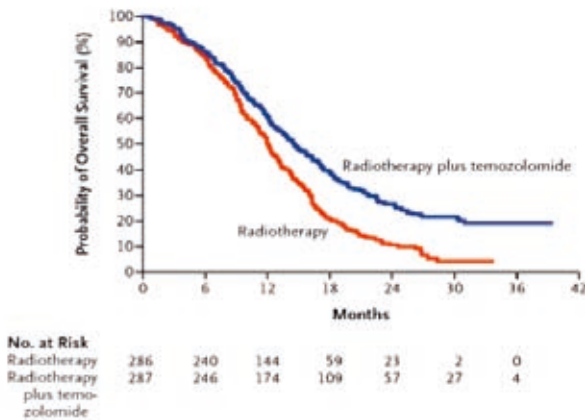
Grofweg zou men zeggen dat de paars blauwe kleurtjes zijn ingewisseld voor een rood/groen patroon. Maar het verschil zou ook kunnen worden gezien als het verschil tussen de analoge wereld en de digitale wereld.

De informatie uit dit soort bepalingen samen met andere technieken heeft al zeer veel inzichten opgeleverd ten aanzien van de ontregelingen in de kankercel in het algemeen en in het bijzonder de glioomcel.

Maar nu maak ik een sprong en neem ik u mee naar de spreekkamer van de dokter. Deze bespreekt met de patiënt de uitslag van het weefselonderzoek.

Op dat moment word je als dokter geconfronteerd met de vraag: wat zijn we nu werkelijk opgeschoten met al ons onderzoek in de afgelopen – laten we zeggen 20 jaar?

Ten aanzien van behandeling van het glioblastoom werden in 2005 de resultaten gepubliceerd van een EORTC trial waarbij patiënten na operatie werden behandeld met radiotherapie – zoals gebruikelijk – ofwel een combinatie van radiotherapie en chemotherapie met het middel Temozolomide.



Figuur 4: Kaplan-Meier curve

In deze grafiek – een zogenaamde Kaplan-Meier curve – ziet u de vooruitgang die is geboekt in de levensverwachting van de patiënten. De gemiddelde levensverwachting steeg met 3 maanden terwijl de 2 jaars overleving steeg van 10% naar 26%. Daarnaast laten recente analyses ook een langdurig effect zien met patiënten nog in leven na 6-7 jaar.

Weliswaar een significante vooruitgang maar toch past ons ook bescheidenheid over dit vrij beperkte resultaat.

Wat heeft het jarenlange genetisch onderzoek dan opgeleverd voor de klinische praktijk?

In de volgende afbeelding ziet u de menselijke chromosomenset. De strepen links van het chromosoom representeren patiënten bij wie dit deel van het chromosoom in de glioomcellen ontbreekt.

Bij een deel van de glioompatiënten ontbreekt de gehele lange arm van chromosoom 1 en de gehele korte arm van chromosoom 19. We weten inmiddels dat wanneer dit het geval is, we te maken hebben met een subtype van gliomen. Deze patiënten hebben een aanmerkelijk betere prognose. Deze zogenaamde 1p/19q bepaling wordt tegenwoordig standaard uitgevoerd bij het neuropathologisch onderzoek en heeft ook gevolg voor de wijze waarop de patiënt behandeld zal worden. Maar het is opmerkelijk dat dit de

enige bepaling is die tot nu toe is doorgedrongen in de klinische praktijk. Dus vooralsnog niet de gegevens uit de verfijnde DNA of RNA diagnostiek maar het ontbreken van grote chromosoomdelen.



Figuur 5: De menselijke chromosomenset

Hoe is het mogelijk dat we zowel in de behandeling als de diagnostiek nog maar zo weinig vooruitgang hebben geboekt?

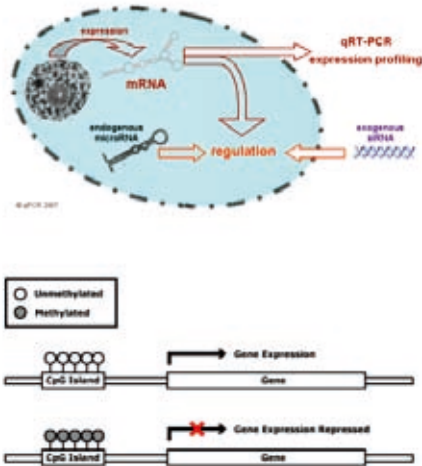
In de eerste plaats heeft dit uiteraard te maken met de complexiteit van het probleem. Ik wil dit illustreren aan de hand van een aantal voorbeelden.

Zoals eerder gezegd heeft de techniek om veranderingen in DNA en RNA van de tumor te bepalen een enorm snelle evolutie doorgemaakt. En hierdoor is onze kennis van veranderingen in het DNA en RNA van de tumor ook enorm toegenomen. Maar tot voor twee jaar geleden is vooral onderzoek gedaan naar de veranderde hoeveelheden van het DNA in de tumorcellen. Vermeerdering van het DNA wijst dan vaak op de activiteit van een zogenaamd oncogen en vermindering van DNA op verlies van functie van zogenaamde tumor suppressorgenen. Het was zeker bekend dat mutaties ook een belangrijke rol speelden bij bepaalde oncogenen en tumor suppressorgenen maar dit was nog niet systematisch onderzocht omdat daar nog geen geschikte techniek voor was. Pas een jaar geleden werden de resultaten gepubliceerd van systematische analyse gericht op mutaties van al het DNA aanwezig in de glioomcellen.

Dit leverde een belangrijke nieuwe bevinding op namelijk mutatie in zogenaamde IDH genen. Deze bevinding blijkt nu van groot belang, want zij komt in hoge frequenties (tussen 50 en 80% afhankelijk van het subtype) voor. Bovendien wordt deze afwijking al in vroege stadia van het glioom gevonden en tenslotte blijkt een verband met levensverwachting: patiënten met een IDH-mutatie hebben een betere prognose.

Nieuw aan deze vinding was ook dat het hier genen betreft die coderen voor eiwitten die betrokken zijn bij het metabolisme van de tumorcellen. De functies van de eerder beschreven oncogenen en tumor suppressorgenen lagen veel meer op het gebied van bijvoorbeeld celgroei, celdeling en bloedvatvorming in tumoren.

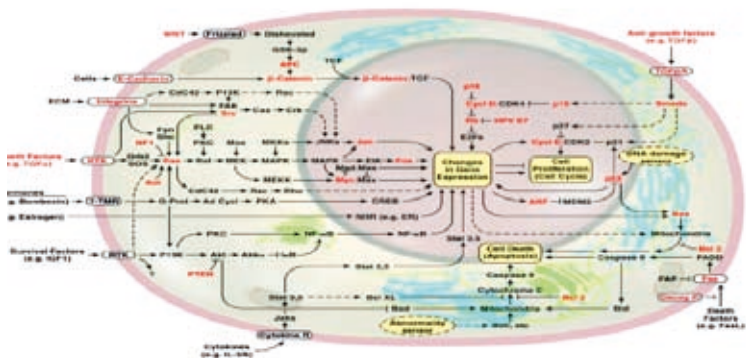
Een andere complicerende factor is de invloed van de zogenaamde epigenetica.



Figuur 6: Epigenetica

Met epigenetica wordt bedoeld omkeerbare erfelijke veranderingen in de genfunctie die optreden zonder wijzigingen in de volgorde van de basenparen van het DNA. Bij de netgenoemde mutatie in de IDH genen is de genfunctie dus veranderd door de verandering van de basepaarvolgorde. Bij epigenetische mechanismen is deze volgorde hetzelfde gebleven maar is toch de genfunctie door een geheel ander mechanisme veranderd. Bijvoorbeeld door methylering van het DNA. Verder is ontdekt dat in cellen zogenaamd microRNA aanwezig is. Ook hiermee kunnen genen aan- of uitgeschakeld worden. Kort samengevat kunnen in sommige gevallen genfuncties die een belangrijke rol spelen in de kankercel dus niet direct worden afgeleid uit de gebruikelijke DNA bepalingstechnieken.

Een derde oorzaak voor de geringe vorderingen in behandelingsmogelijkheden vormt de complexiteit van mechanismen die het gevolg zijn van genetische veranderingen. Dit worden de signalling pathways genoemd. U ziet hiervan een voorbeeld.



Figuur 7: Signalling pathways

Het gaat om chemische veranderingen van signaalstoffen in de cel waardoor bepaalde mechanismen worden aangestuurd. Dus bijvoorbeeld een verandering in het DNA leidt tot veranderingen in de boodschappermoleculen in de cel waardoor de cel uiteindelijk kankercel eigenschappen krijgt. Bij een aantal tumoren bleek dat het blokkeren van specifieke pathways een dramatisch effect had op de groei van de tumor. Zelfs zo sterk, dat de tumor er door verdween. Helaas bleek dit maar bij een klein aantal zeldzame tumoren. Bij gliomen had deze aanpak maar een zeer beperkt resultaat. En waarom is dat nu zo?

Bij gliomen en ook veel andere tumoren blijkt de tumor na blokkering van een bepaalde pathway te beschikken over alternatieve routes. Als we de pathway die vervangen door de plattegrond van het metrostelsel in Tokyo dan kunnen we ons wel voorstellen dat het sluiten van één bepaald metrostation weinig effect heeft op het totale metro verkeer.

Van een heel andere orde is de vraag of we wel genoeg en of we wel goed georganiseerd onderzoek doen.

Voor de meeste ziekten geldt dat we niet gauw zullen zeggen dat er genoeg of teveel onderzoek naar wordt gedaan. Te weinig is daarentegen iets wat vaak genoemd wordt en dat geldt zeker voor onderzoek naar gliomen. Waarom bestaat die indruk?

Dit gevoel wordt in ieder geval zo beleefd door Nico Faay en Klaske Hofstee die speciaal ter bevordering van onderzoek naar gliomen een stichting hebben opgericht “StopHersentumoren.nl”. Bij Nico Faay werd enige jaren geleden een laaggradig glioom vastgesteld waarop een afwachtend beleid volgde. Dit vloeit voort uit de inschatting dat de tumor niet snel of nauwelijks zal groeien. Halfjaarlijks tot jaarlijks wordt een MRI gemaakt om dit te controleren. Ik vertel u dit uiteraard met toestemming van Nico Faay. Nu zijn Nico Faay en zijn echtgenote Klaske Hofstee geen mensen die zich zomaar ergens bij neerleggen en dus gingen ze zich verdiepen juist in de volgende vraag: wordt er wel genoeg onderzoek gedaan? In discussies met hen kwam bijvoorbeeld naar voren of de hoeveelheid onderzoek naar gliomen wel in redelijke verhouding staat tot de hoeveelheid onderzoek naar andere vormen van kanker. De conclusie van hun exploraties was – en ik deel deze mening – : er wordt schrikbarend weinig onderzoek gedaan naar gliomen! Zeker wanneer men de ernst van de aandoening in acht neemt: een zeer slechte levensverwachting, progressief verlies van neurologische functies en de enorme impact hierdoor op de patiënt en zijn of haar familie, dan is dit resultaat uitermate teleurstellend.

De volgende vraag is: Waarom zo weinig onderzoek.

Laten we ons voor deze vraag even bepalen tot de situatie in Nederland. Nadere analyse leert dat in de meeste gevallen onderzoek naar een bepaalde ziekte wordt gestart door dokters die met deze patiënten in aanraking komen. In een niet zo ver verleden waren neurochirurgen en radiotherapeuten vrijwel de enige specialisten die zich bezighielden met de behandeling van patiënten met een glioom. In de meeste Nederlandse centra – uitgezonderd Rotterdam – waren neurologen er nauwelijks bij betrokken en hetzelfde geldt voor internist-oncologen, immers vóór 2005 werd nog vrijwel geen chemotherapie gegeven.

Het ligt voor de hand dat onderzoeksactiviteiten van radiotherapeuten zich richten op de méér voorkomende vormen van kanker. Zij zien immers de volle breedte van oncologische ziektebeelden. Heel anders ligt dit voor de neurochirurgie. Qua ernst van de problematiek, te weten slechte levensverwachting, slechte levenskwaliteit en relatief hoge frequentie van glioompatiënten op een neurochirurgische afdeling, vormt de patiëntengroep met gliomen één van de lastigste uitdagingen voor de neurochirurgie. Nu is het in het algemeen zo dat er in beschouwende en ondersteunende medisch

specialismen meer wetenschappelijk onderzoek wordt gedaan dan in de snijdende specialismen. Neurochirurgie is een snijdend specialisme met een groot aandeel spoedeisende zorg en relatief weinig stafleden per centrum. Er is derhalve een gebrek aan menskracht om veel onderzoek te doen in deze discipline. Of misschien moet ik zeggen 'was', want de laatste jaren is hierin wel een kentering zichtbaar. Dit uit zich bijvoorbeeld in een toename van promoties. Deze positieve ontwikkeling is dankzij het inzicht in de Academische Centra dat bij het bepalen van het aantal formatieplaatsen rekening moet worden gehouden met ruimte voor wetenschappelijk onderzoek.

Er is nog een andere verklaring voor de geringe mate waarin in Nederland glioomonderzoek werd gedaan. Het Nederlands Kanker Instituut – wereldwijd bekend om zijn vooraanstaande rol in kankeronderzoek, heeft er tot nu toe weinig aandacht aan besteed. De laatste 20 jaar bedraagt het aantal publicaties over borst-, darm-, long- en darmtumoren meer dan 800, het getal van slechts 7 publicaties over gliomen staat hiermee in schril contrast. Mijns inziens heeft dit te maken met het feit dat het NKI/AVL weliswaar op elk vlak oncologische chirurgie bedrijft maar dat neurochirurgie ontbreekt. Als gevolg hiervan worden patiënten met een glioom niet naar het NKI/AVL verwezen en raken derhalve buiten het gezichtsveld van een dergelijk vooraanstaand onderzoeksinstituut.

Gelukkig vormt een ander categoriaal kankerziekenhuis, de Daniel Den Hoed kliniek te Rotterdam hier een uitzondering op. Met name Charles Vecht heeft hier dit hiaat opgelost en dit heeft later vervolg gekregen door het opgaan van de Daniel Den Hoed kliniek in het Erasmus MC en de komst van Peter Sillevius Smit als hoofd van de afdeling neurologie.

Een tweede uitzondering vormt de invloed van de Nederlandse Neuropathologen waarvan een aantal zich hebben ingezet voor onderzoek naar gliomen. En dan noem ik met name Dirk Troost in Amsterdam, Pieter Wesseling in Nijmegen en Max Kros alhier in Rotterdam.

Hoe is het in het buitenland?

Koplopers in onderzoek naar gliomen zijn de Verenigde Staten, Engeland, Duitsland en Japan en wat je ziet is dat in grotere landen het eerder lukt grote centra te formeren waar alle disciplines in één gebouw zijn ondergebracht waardoor behandeling en onderzoek hand in hand kunnen gaan.

Maar laten we nu de organisatie van het onderzoek naar gliomen en medisch biologisch onderzoek in het algemeen eens onder de loep nemen.

Het is hierbij van belang te weten dat vooruitgang in diagnostiek en behandeling in principe uit twee verschillende bronnen stamt. Dit kan zijn vanuit de basale wetenschappen zoals bijvoorbeeld genetica of immunologie of vanuit onderzoek

met juist als onderwerp een specifieke aandoening –het zogenaamd disease oriented onderzoek. U begrijpt dat een goede kruisbestuiving tussen basale wetenschap en disease oriented research van groot belang is. Volgens welke mechanismen kunnen die twee elkaar vinden?

April 2009 was ik samen met een aantal collega onderzoekers van het Erasmus MC in Denver Colorado voor het jaarlijkse congres van de AACR de American Association for Cancer Research. Hier waren ongeveer 15.000 onderzoekers op het gebied van kanker bijeen en werd informatie uitgewisseld via plenaire bijeenkomsten, voordrachten, discussie en posters. Opgeteld zo'n 6000 abstracts. Door deze enorme hoeveelheid en de grote aantallen parallelsessies was het onmogelijk alles te volgen. Als congresganger moet je keuzes maken. Focussen of verbreden? Met andere woorden ga je alleen naar voordrachten over je eigen deelgebied of ook naar bijeenkomsten die gedeeltelijk of geheel buiten je directe aandachtsgebieden liggen.

Dit concrete keuzeprobleem staat model voor de keuzes die moeten worden gemaakt bij het opzetten van een onderzoeksgroep zoals de onze die een betere therapie voor een ziekte wil ontwikkelen. Op welke biologische eigenschap moet de focus gericht worden, hoeveel deelonderwerpen pak je aan, hoe ver ga je door op een zijweg, etcetera. Men zou deze keuzekwestie zich visueel kunnen voorstellen als harken in het veld van onderzoek.

De breedte van de hark representeert het aantal deelgebieden en de vorklengte de intensiteit qua menskracht en tijdsduur van de verschillende deelgebieden. Het vorklengte probleem wordt binnen een onderzoeksgroep vaak aangepakt door het opzetten van zogenaamde go-no-go experimenten waarbij binnen een van te voren gestelde termijn wordt bepaald of een deelonderwerp een permanente onderzoekslijn wordt. Maar het zal duidelijk zijn dat niet alleen zorgvuldige bewaking van de lengte van de tanden van de hark, maar evenzeer het bewaken van het aantal tanden van groot belang is.

Voor de breedte zijn mensen met helikopterview nodig maar de keerzijde daarvan is oppervlakkigheid. Aan de andere kant kunnen langere tanden tot wezenlijk nieuwe ontdekkingen leiden maar de keerzijde daarvan is het gevaar van een tunnelvisie. Het zal tevens duidelijk zijn dat het geheel aan wetenschappelijke kennis tegenwoordig dermate groot is dat niemand het geheel meer kan omvatten. Een geheel andere situatie dan in de tijd van Christiaan Huygens in de 17^e eeuw. Dit gegeven vereist een strategische aanpak bij de opzet van een onderzoeksgroep waarbij een specifieke ziekte het uitgangspunt is en het doel een betere therapie.

In ons onderzoeksveld zien we een vragende partij: de dokter die een patiënt ziet waarvoor geen adequate behandeling voorhanden is en een biedende partij: onderzoekers in het laboratorium. Hoe vind je elkaar en bereik je een goed resultaat.

Het Elektronisch patiënten dossier in het Elisabeth Ziekenhuis te Tilburg is een fraai voorbeeld van hoe het een dergelijk probleem kan worden aangepakt. Daar bleek een voortdurende communicatie, zowel bottom-up als top-down, tussen gebruikers en ontwerpers het wezenlijke ingrediënt voor een bruikbaar eindproduct. Dit principe zou ook in medisch biologisch onderzoek leidend moeten zijn. Het gaat hier dan vooral om interactie tussen onderzoekers met verschillende achtergronden, namelijk de eerder genoemde basiswetenschappers en klinici. Beide denken en doen onderzoek vanuit een verschillende achtergrond. Een voorbeeld van gebrek aan aansluiting zien we bij vondingen waar nog geen directe toepassing voor kan worden gevonden. Men spreekt dan schertsend over de “cure looking for a disease”.

Door de enorme kennisvergaring en data verzameling dreigt een nieuw probleem, namelijk het onvermogen om al deze gegevens juist te interpreteren. Om dit te managen wordt tegenwoordig de hulp ingeroepen van specialisten op dit gebied namelijk de bioinformatici. Waarmee weer een geheel andere discipline aan het onderzoeksveld wordt toegevoegd.

Wat is nu de inbreng van de clinicus?

Deze begint bij het formuleren van definities en criteria. Hoe wordt de diagnose van een bepaalde ziekte gesteld. Wat zijn precies de criteria en hoe geldig zijn deze. Zijn er onderverdelingen in aan te brengen en wat is de betekenis hiervan. Deze vragen zijn doeltreffend behandeld in de oratie van collega Max Kros neuropatholoog van het Erasmus MC met als titel “Tussen schijn en werkelijkheid”.

Vervolgens is het typeren en classificeren van het onderzoeksmateriaal wat uit de kliniek wordt verkregen van groot belang. Het is essentieel niet alleen klinische gegevens van de patiënt daarin te betrekken maar ook de wijze van weefselafname en locatie van de tumor in het brein te registreren. Bij één van onze onderzoeken werden namelijk bij gliomen locale verschillen in DNA-eigenschappen en verschillen in therapie-gevoeligheid waargenomen. Deze locale verschillen geven te denken als we ons realiseren dat het onderzoek bij gliomen zich altijd beperkt tot weefsel dat chirurgisch is verwijderd terwijl juist de tumorcellen die niet chirurgisch kunnen worden verwijderd het eigenlijke probleem vormen. Want deze tumorcellen zorgen uiteindelijk voor het recidief. En dat onvermijdelijke recidief is nou net het kernprobleem van de behandeling van patiënten met een glioom. Dus de vraag rijst of resultaten verkregen uit het verwijderd weefsel ook kunnen gelden voor weefsel dat nog is achtergebleven? Dit is bij uitstek een onderzoeksvraag welke in nauwe samenspraak tussen klinici en basiswetenschappers moet worden opgelost. Er zijn wel degelijk mogelijkheden dit goed uit te zoeken en het is ook van groot belang dat dit gedaan wordt.

Ik vat het voorgaande samen. Disease oriented onderzoek wordt in gang gezet door dokters die worden geconfronteerd met onmogelijkheden ten aanzien van diagnostiek of behandeling. In het geval van gliomen betreft dit de onmogelijkheid van een adequate behandeling. Van de meest voorkomende vorm – het glioblastoom is de prognose zeer slecht. De helft van de patiënten is ondanks maximale therapie na 18 maanden overleden. De technische mogelijkheden de tumorcellen te onderzoeken zijn enorm toegenomen evenals de kennis over wat er ontregeld is in de tumorcellen. Maar door deze technische mogelijkheden en toegenomen kennis is er een ontwikkeling van subspecialisaties in biomedisch onderzoek ontstaan. Het is lastig – maar tevens een uitdaging – om uit dit geheel van uitdijende onderzoeksgebieden een antwoord te krijgen op de vraag naar betere therapieën voor deze patiëntengroep.

Hoe gaan wij het in Rotterdam aanpakken?

Eerder liet ik u zien dat monotherapie met één van de inhibitors waarmee goede resultaten zijn bereikt bij een aantal kankersoorten, juist bij glioompatiënten beperkte resultaten laat zien. Er zijn aanwijzingen dat juist combinaties van deze middelen meer effect zullen sorteren. Nu zijn er behalve de eerder genoemde inhibitors de zogenaamde kinase inhibitors ook andere veelbelovende farmaca ontwikkeld die op heel andere plaatsen aangrijpen in het ingewikkelde schema van de kankercel. Het betreft middelen met heel verschillende werkingsmechanismen. Men moet hierbij bijvoorbeeld denken aan middelen zoals PARP inhibitors, HDAC inhibitors, Glycolyse inhibitors, Proteasome inhibitors, Carnosine, en nieuwe generatie Platinum cytostatica.

Gezien de grote hoeveelheid nieuw ontwikkelde middelen én de enorme hoeveelheid denkbare combinaties mag duidelijk zijn dat dit niet allemaal in klinische trials kan worden uitgezocht. Er is derhalve grote behoefte aan een goed werkend preklinisch model met als doel een voorselectie te maken voor nieuwe therapieën waarvan uiteindelijk de werkzaamheid in klinische trials zal moeten worden aangetoond.

Maar er is nog een ander belangrijk argument om onderzoek te doen in een preklinisch model. In de algemene oncologie en zeker ook bij gliomen is de laatste jaren duidelijk geworden dat tumoren die histopathologisch tot dezelfde groep behoren fundamenteel van elkaar verschillen als we kijken naar de genetische alteraties in de tumorcellen. Recent onderzoek uit het neuro-oncologie lab van het Erasmus MC – werk van Lonneke Gravendeel en Pim French – laat een subtypering zien in 6 verschillende clusters.

Nu weten we al van de 1p/19q bepaling dat dit van grote invloed is op de gevoeligheid voor alkyliserende cytostatica zoals bijvoorbeeld Temozolomide. Daarnaast zijn er talloze voorbeelden in de algemene oncologie waarbij het genetisch profiel zeer bepalend is ten

aanzien van de gevoeligheid voor bepaalde therapieën. Dat betekent dat we hiermee rekening moeten houden bij het zoeken naar betere therapieën. Het systematisch onderzoek naar nieuwe therapieën zal dus per subtype gedaan moeten worden. Onderzoek naar combinaties bij meerdere subtypes van het glioom vereist onderzoek van grote aantallen. De methode waarmee dit gebeurt dient grote aantallen te kunnen verwerken. Dit wordt high-throughput drug screening genoemd. De samenwerking op dit terrein met de afdeling Neurochirurgie van het Elisabeth ziekenhuis waar ik als neurochirurg werkzaam ben, biedt de mogelijkheid dit te realiseren. Wij kunnen hierdoor voor het onderzoekslaboratorium een aanvoer realiseren van ongeveer 1-3 tumormonsters per week.

Maar er is nog een belangrijk aspect waaraan het preklinisch model moet voldoen. Het model moet een goede afspiegeling zijn van de werkelijkheid. Tot voor enkele jaren werd veel onderzoek gedaan naar glioomcellijnen die al jarenlang circuleren in de onderzoekswereld. Deze cellijnen zijn jaren geleden gemaakt uit tumorweefsel van patiënten en daarna eindeloos lang doorgekweekt in verschillende laboratoria in de wereld. De criteria ter bepaling van glioom weefsel waren nogal simplistisch. Met de kennis van nu vooral ten aanzien van de genetisch alteraties weten we dat deze criteria niet voldoende zijn. De eis die men nu moet stellen is overeenkomst op DNA en liefst ook RNA niveau.

Op grond van resultaten uit eigen onderzoek in ons laboratorium maar ook uit onderzoeksresultaten van anderen weten we dat een aantal kweekmethodes wellicht hieraan voldoen maar dat in ieder geval het van eminent belang is dat met vers tumorweefsel wordt gewerkt. Bij de verschillende onderzochte kweekmethodes zoals monolayer kweek wel of niet serumvrij en de organotypische kweekmodellen blijkt dat na relatief korte tijd al verschillen ontstaan ten aanzien van het uitgangsmateriaal. Dit betekent dat we vooral te maken hebben met een grote logistieke uitdaging waarbij het weefsel na aankomst uit het lab snel moet worden verwerkt en snel moet worden behandeld met de experimentele therapie.

Het uitgangspunt voor het neurochirurgisch aandeel is vooral onderzoek naar betere therapieën. Naast het onderzoek naar combinatietherapie van nieuwe farmaca hebben we een onderzoekslijn in oncolytische virustherapie. Clemens Dirven en Martine Lamfers hebben hier veel ervaring mee opgedaan in de tijd dat zij onderzoek deden in het VU medisch Centrum te Amsterdam. Het preklinisch onderzoek aan het delta 24RGD adenovirus heeft geleid tot een klinische trial die binnenkort van start gaat in het Erasmus MC en het VU medisch Centrum en staat hiermee model voor translationeel onderzoek zoals wij beogen. Therapieën ontwikkeld in het laboratorium brengen naar de kliniek. From Bench-to-Bedside zoals dit principe wordt genoemd.

Wij zullen een intensieve samenwerking nastreven met het neuro-oncologie laboratorium van de neurologie van het Erasmus MC in het bijzonder Peter Sillevius Smit, Martin vd Bent, Pim French en Theo Luiders. Zo is het indelen van de onderzochte weefsels volgens de nieuwste subtypering gebaseerd op DNA en RNA analyse, een expertise van het neuro-oncologielab, van cruciaal belang. Wat wij nastreven is vooral implementatie van de nieuw verworven inzichten. Welke pathways zijn essentieel in een gegeven casus en wat volgt hieruit ten aanzien van de experimentele therapie.

In essentie streven we vanuit de neurochirurgie naar een overbruggen van de implementation gap door nieuwe biologische inzichten te gaan toepassen in de best beschikbare modellen. Dit geschiedt langs twee verschillende wegen: Bottom-up wordt het accent gelegd op verdere analyse van de genetische veranderingen en ontregelingen van de signalling pathways net zolang tot duidelijk is welke mechanismen het meest essentieel zijn. Vervolgens daar op richten met nieuwe behandelingen. Top-down wordt systematisch onderzoek naar de nieuwe beschikbare middelen verricht. Echter, het ideaal blijft targets voor behandeling te destilleren uit de kennis van genetische veranderingen, pathways, metabolisme enzovoorts. Daarom moeten beide benaderingen naast elkaar worden uitgevoerd en is kruisbestuiving tussen beide zeer belangrijk.

Ik eindig met een citaat van de Franse schrijver en filosoof Denis Diderot die leefde van 1713-1784 een tijdgenoot van Spinoza:

“There are three principal means of acquiring knowledge: observation of nature, reflection, and experimentation. Observation collects facts; reflection combines them; experimentation verifies the result of that combination”

Dankwoord

- Ik dank het Trustfonds van de Universiteit voor het instellen van de leerstoel.
- Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit Rotterdam en de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor mijn benoeming.
- Ik dank de dekaan van de medische faculteit, Prof. Dr. Huib Pols voor zijn inspanningen. Ook dank ik de leden van de benoemingscommissie voor hun aandeel in deze benoeming en het in mij gestelde vertrouwen.
- Zoals ik heb bepleit in mijn oratie zie ik multidisciplinaire samenwerking in neuro-oncologisch onderzoek als een van de belangrijkste hoekstenen voor het bereiken van wezenlijke vooruitgang. In dit kader is deze leerstoel een mijlpaal omdat hiermee voor het eerst een leerstoel vanuit de neurochirurgie aan het onderzoeksveld in de neuro-oncologie is toegevoegd. Dit was al het geval voor de neurologie en neuropathologie en nu dus ook de neurochirurgie.
- Ik dank mijn opleider en promotor prof Andries Bosch voor zijn jarenlange steun en toewijding. Andries, zonder jou had ik hier niet gestaan. Ik dank Prof Dirk Troost voor zijn niet aflatende support welke vooral van doorslaggevende betekenis is geweest in de opstartfase van het neuro-oncologisch onderzoek in het AMC. Ik breng in herinnering dat je in die tijd Peter Sillevius Smit en mij nog lid hebt gemaakt van de prestigieuze British Neuropathology Society en talloze keren zijn we in Engeland geweest om ideeën op te doen en te communiceren met onderzoekers.
- Ik dank Theo Hulsebosch voor zijn jarenlange inspanningen om mij de beginselen bij te brengen van de moleculaire genetica. Je enorme kennis op dit gebied en het vermogen het over te brengen zal ik nooit vergeten en ik heb er verschrikkelijk veel aan gehad.
- Pran Das dank ik voor de introductie in de tumorimmunologie en de trips naar Londen waar ik de handen mocht schudden van Nobelprijswinnaars die je persoonlijk kent.
- Fantastisch en heel vormend was het te werken met aanstormend talent zoals Patricia Kaaijk, Philip de Wit Hamer, en Fonnet Bleeker die allemaal geweldige proefschriften hebben afgeleverd over het glioblastoom.

- Ik dank Clemens Dirven voor het in mij gestelde vertrouwen. Al jaren geleden hebben we zitten brainstormen over neuro-oncologisch onderzoek en hoe dat opgezet zou moeten worden. Het is fantastisch dat we de kans krijgen dit samen in Rotterdam gestalte te mogen geven. Ik verheug me op onze toekomstige samenwerking.
- Ik dank Martine Lamfers voor de geweldige samenwerking tot nu toe en verheug me zeer op het vervolg. We hebben nog maar een kleine groep maar er bestaat reeds een grote mate van cohesie en motivatie.
- Jenneke, Rutger en Anne bedank ik zeer voor hun inspanningen en bijdrages tot nu toe.
- Ik dank mijn maten in Tilburg voor hun bereidheid een deel van mijn tijd aan onderzoek te mogen besteden en voor hun bereidheid hier zelf aan deel te nemen door het opzetten van de weefselbrug Tilburg Rotterdam. Dit biedt unieke kansen. Er zijn nauwelijks onderzoeksgroepen in de wereld te bedenken met een adherentie van bijna 6 miljoen mensen.
- Tenslotte bedank ik mijn gezin: Betty, Bernard, Amarens, Rixtia en Danique voor alle steun en vooral de gegeven ruimte en tijd om met onderzoek bezig te zijn.

Ik heb gezegd.

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 978-90-779-0671-2

